

PCT

5

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<b>(51) 国際特許分類</b> A61K 31/795, 47/10, 47/26, 9/00	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO99/20285  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年4月29日 (29.04.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/03740 <b>(22) 国際出願日</b> 1997年10月16日 (16.10.97) <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) [JP/JP] 〒461 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地 Aichi, (JP) <b>(72) 発明者</b> ; および <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてのみ) 二宮英彰 (NINOMIYA, Hideaki) [JP/JP] 中島昌弘 (NAKAJIMA, Masahiro) [JP/JP] 幸崎敏之 (KOUZAKI, Toshiyuki) [JP/JP] 安藤正樹 (ANDO, Masaki) [JP/JP] 樋口文男 (HIGUCHI, Fumio) [JP/JP] 〒461 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所内 Aichi, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 佐々木功, 外 (SASAKI, Isao et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目2番29号 虎ノ門産業ビル6階 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> CA, JP, US, 欧州特許 (CH, DE, ES, FR, GB, IT).  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書
<b>(54) Title:</b> GEL PREPARATIONS CONTAINING POLYSTYRENESULFONATE  <b>(54) 発明の名称</b> ポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤  <b>(57) Abstract</b> Gel preparations containing polystyrenesulfonate for treating hyperpotassemia, the viscosity of which before gelation has been regulated depending on the particle size distribution of the polystyrenesulfonate. The gel preparations may further contain as a moisture content-controlling agent at least one substance selected from among glycerol, propylene glycol, polyethylene glycols, saccharides and sugar alcohols. Because of containing polystyrenesulfonate homogeneously dispersed therein, these gel preparations are not accompanied by unpleasantness in the oral cavity caused by the active ingredient at the administration or intake and, therefore, expected to stably express the drug effects under improved compliance. Owing to the little variation in the content of the active ingredient from preparation to preparation, these preparations meet the standards as drugs. Moreover, the low moisture contents thereof make them applicable to patients under severe restrictions on water intake, for example, those with renal insufficiency without giving any mental burden on them relating to water intake.		

(57)要約

高カリウム血症治療用のポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤であり、ゲル化前の粘度が、配合されているポリスチレンスルホン酸塩の粒度分布に応じて調整されている。更にグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類、糖類及び糖アルコール類から選択された少なくとも1種類の物質を水分含有量調整剤として含有していることができる。このゲル状製剤において、ポリスチレンスルホン酸塩は均質な分散状態を呈しており、その結果服用乃至摂取時に当該有効成分に起因する口腔内不快感を伴わず、従ってコンプライアンスが向上し且つ薬効の安定な発現が期待される。更に、個々の製剤における上記の有効成分量にバラツキが少ないので医薬品としての規格を満たし、又水分含有量が低いので、腎不全患者のように水分の摂取に厳しい制限を受けている場合にも、患者に水分摂取に関する精神的な負担を与えることなしに適用可能である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR トルコ
BJ ベナン	CR キリシャ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NO ノールウエー	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NZ ニュー・ジージーランド	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	PL ポーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポルトガル	
CY キプロス	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DE ドイツ	KR 韓国	SD スーダン	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
EE エストニア	LC セントルシア		

## 明 細 書

ポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤

## 5 技術分野

本発明は、服用が容易なポリスチレンスルホン酸塩含有製剤、殊にポリスチレンスルホン酸塩を有効成分とするゲル状の高カリウム血症治療用製剤に係る。

## 背景技術

- 10 従来から、高カリウム血症患者に対する治療は、比較的緊急を要する場合にはグルコン酸カルシウム療法、グルコース—インシュリン療法、重曹療法、食塩水療法及びそれらを組み合わせた治療法が適用され、緊急を要しない場合には透析療法及びポリスチレンスルホン酸塩のような陽イオン交換樹脂投与を主流とする陽イオン交換療法が行われている。これらの療法の内でも慢性腎不全を伴う患者
- 15 には腸管内でカリウムイオンを置換することにより、カリウムを体外に除去する陽イオン交換療法が一般的に行われ、通常成人 1 日当たり 15 - 30g のポリスチレンスルホン酸塩を 2 - 3 回に分け、その 1 回量が水 30 - 50ml に懸濁され経口投与されている。しかしながら、ポリスチレンスルホン酸塩は水に殆ど溶けない粉末であり、服用量も多いため内服する際に口腔内での不快感が強く、医師の
- 20 指示による服薬遵守（コンプライアンス）に従わない場合が多いとの指摘がある。

尚、水に懸濁させる場合にポリスチレンスルホン酸塩はコップの底に沈降し易く、全量を 1 回で服用することが困難であるために、懸濁させずに粉末状態のまま口腔に投与し、水と共に服用している患者もいる。この場合にポリスチレンスルホン酸塩は消化管内で均一に分散せず、塊状となり、所期の薬効をもたらすことができない可能性がある。更に、粉末状態のままの場合に、服用に際しての口

腔内における不快感は強くなり、患者は大きな精神的な負担を負うことになる。  
このように、ポリスチレンスルホン酸は口腔に著しい不快感を与え、又現行の用法では 1 度に規定の全量を服用することが困難であるために、その服用に際して患者は腎不全に禁忌とされる水を大量に飲用してしまっているのが現状である。

5       そこで最近、製剤投与方法に工夫がなされ、ポリスチレンスルホン酸カルシウム等の陽イオン交換樹脂をゼリー製剤化することによりコンプライアンスの向上を図っていることが報告されている [「診療と新薬」Vol. 29, No. 2, p. 514 (1992)、「診療と新薬」Vol. 31, No. 11, p. 1911 (1994) 及び「医薬の門」Vol. 31, No. 3, p. 190 (1991)]。

10       しかしながら、ポリスチレンスルホン酸塩を含有する上記のゼリー製剤に関しても、下記のような課題がある。

(a) 上記の諸文献で報告されているポリスチレンスルホン酸塩含有ゼリー製剤は砂のようなザラツキ感があり、服用感において劣る。このザラツキ感は口腔内に可成り残留し、殊に 50% 以上のポリスチレンスルホン酸塩はゼリー製剤の製造時に容器底部に沈降してしまうので、容器の下部部分におけるゼリー製剤の服用に際しては顕著なザラツキ感を呈し、この不快感乃至違和感の除去には水の服用を必要とし、その結果水分の過剰摂取を招き、腎不全患者に対して適当なものとは云えない。

15

(b) 一般食品としてのゼリー菓子に関しては内容成分のバラツキが或る程度許容されるが、医薬品としてのゼリー製剤の場合には、添加されている製剤の内容成分量が厳密に保証されている必要がある。しかしながら、ポリスチレンスルホン酸塩は、ゲル化前の溶液中に投入すると殆どが沈降してしまうために個々のゼリー製剤中のポリスチレンスルホン酸塩含有量を一定にすることは困難であり、従って当該塩の成分量が一定しているゼリー製剤を大量生産することは不可能に近い。ポリスチレンスルホン酸塩含有量

20

5 5  
が一定であるゼリー製剤を大量に調製する方法としては、個々の容器にポリスチレンスルホン酸塩を一定量投入し、次いでゲル化用溶液を流し込むことが考えられるが、容器内でのポリスチレンスルホン酸塩の均一分散性が悪く、ポリスチレンスルホン酸塩量が多い部位を喫食すると口腔内に与える不快感は著しく強くなってしまう。従って、現状では少量ずつ手早にかき混ぜながら分注する等、手作業でゼリー製剤化する必要性があり、操作が煩雑となるのみならず、生産性が低下してしまい、更にゼリー製剤中においてポリスチレンスルホン酸塩が偏在してしまうのを防止することは極めて困難乃至不可能である。

- 10 (c) 従来のポリスチレンスルホン酸塩含有ゼリー製剤中の水分量は 100ml/個以上であり、従って 1 日 3 回服用乃至摂取した場合の水分摂取量は 300 ml/日 以上となる。しかしながら、透析患者の場合には腎臓への負担を軽減するために、1 日当たりの水分摂取量が 400 - 700ml に制限されており、ポリスチレンスルホン酸塩含有ゼリー製剤を摂取すると、当該製剤以外から摂取し得る水分（飲料水を含む）の量を 1 日当たり従来の半分以下  
15 に減じてしまうこととなり、患者の生命乃至生活の質〔クオリティ・オブ・ライフ（QOL）〕を損ない、精神的な負担をもたらすことにもなりかねない。

20 従って、本発明が解決しようとする課題は、服用乃至摂取時の不快感が低減され且つ水分含有量の低いポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤を提供し、これによって従来技術における上記の種々の課題を一気に解消することにある。

#### 発明の開示

本発明によるポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤は、ゲル化前の粘度が、配合されているポリスチレンスルホン酸塩の粒度分布に応じて調整されているこ

とを特徴としている。

本発明によるポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤は、更にグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類、糖類及び糖アルコール類から選択された少なくとも 1 種類の物質を水分含有量調整剤として含有していることを特徴としている。

本発明によるポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤においては、ゲル化前の品温 50℃ における粘度としてポリスチレンスルホン酸塩の粒子径が 5 - 25  $\mu\text{m}$  の場合には 50cP 以上に、5 - 50  $\mu\text{m}$  の場合には 100cP 以上に、5 - 75  $\mu\text{m}$  の場合には 300cP 以上に、又 5 - 100  $\mu\text{m}$  の場合には 1000cP 以上に調整される。

本発明によるゲル状製剤は、外観においてゼリー、プリン、ババロア、グミ状等の固形状態から葛湯様のペースト状態であり、カップ、バッグ、チューブ等に収容・包装されていることができる。

本発明によるゲル状製剤の調製に使用されるポリスチレンスルホン酸塩は、薬理的に許容される塩であれば特に限定されないが、カルシウム塩、ナトリウム塩を例示することができる。

市販されている製剤用ポリスチレンスルホン酸塩粉末は、粘膜から吸収された後に細胞内皮系組織に沈着するのを防止するために 5  $\mu\text{m}$  以下の微粒子の含有量が 0.1% 以下に規制されているが、100 - 200  $\mu\text{m}$  の比較的大きな寸法の粒子を全体の 20% 以上含有している。

本発明におけるポリスチレンスルホン酸塩の粒子径は、5 - 100  $\mu\text{m}$  であることが好ましく、この寸法範囲内において粒子径が小さいほど好ましい。従って、5 - 75  $\mu\text{m}$  であることが好ましく、5 - 50  $\mu\text{m}$  であることが更に好ましく、5 - 25  $\mu\text{m}$  であることが殊に好ましい。所望の微粒子は、一般的方法、即ち篩分けや粉碎分級機により容易に得ることができる。

ポリスチレンスルホン酸塩の粒子径を制御することにより、口腔内におけるザラツキ感を軽減し、服用乃至摂取が容易なゲル状製剤を得ることができる。

本発明におけるゲル状製剤を調製するためのゲル化剤に関して、格別な限定要件は存在せず、寒天、カラギーナン、ローカストビーンガム、アルギン酸及びその塩、ゼラチン、ペクチン、繊維素グリコール酸塩、澱粉等を使用することができる。 本発明において、ゲル状製剤に関し既述のように、最終製剤についてではなく、凝固前の溶液の粘度調整を以て規定されているが、これは最終製剤の状態での規定が極めて困難乃至不可能なためであり、又具体的には品温 50℃ における粘度として示されているのは、この温度がゲル状組成物を調製する場合における一般的な分注温度だからである。

この粘度調整は各種の増粘剤、糖及び糖アルコールの内の少なくとも 1 種類の物質を使用して行うことができる。この場合に増粘剤としては格別の制限はなく、キサントガム、グアーガム等の天然多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロースの水溶性誘導体、カルボキシメチルスターチ等の澱粉誘導体、アルギン酸ポリプロピレングリコールエステル等のアルギン酸誘導体、ポリアクリル酸誘導体を例示することができる。一方、糖及び糖アルコールに関しても格別の制限はなく、グルコース、キシロース、マルトース、蔗糖、乳糖、デキストリン、転化糖類、水飴等の各種糖類、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、マルチトール、還元麦芽糖水飴等の糖アルコールを例示することができる。

ポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤の調製時に、凝固前の溶液の粘度調整を行うのは、ポリスチレンスルホン酸塩のイオン交換能を損なうことなく、規定量の当該有効成分を製剤中において均一に含有させ且つ喫食時の口腔内におけるザラツキ感を軽減させるためである。

本発明によるゲル状製剤は、既述のようにグリセリン、プロピレングリコール、

ポリエチレングリコール類、糖類及び糖アルコール類から選択された物質を水分含有量調整剤として含有している。この場合の「水分含有量調整」とは、ゲル状製剤中に含有される水分量を低減し、これによって当該製剤の摂取に伴う水分摂取量を抑制することを意味する。この目的のために使用される糖類としては、グルコース、キシロース、マルトース、蔗糖、乳糖、デキストリン、転化糖類、水飴を例示することができ、糖アルコールとしてはソルビトール、マンニトール、キシリトール、マルチトール、還元麦芽糖水飴を例示することができ、これらは上記の増粘剤と重複する場合がある。

これらの添加物を用いてゲル状製剤中に含まれる水分を置換することにより、水分含有量を従来のポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤の約 15 - 60% にまで低減させることが可能になると共に、ゲル化前の溶液の粘度及び比重が増加し、これによってポリスチレンスルホン酸塩の沈降が防止され、食感も良好になる。

尚、本発明によるゲル状製剤は、場合により pH 調整剤、フレーバー、着色剤、甘味剤、抗菌剤等の添加物を含有していることができる。

本発明によるゲル状製剤は、一般的なゼリー菓子の調製方法に準じて、即ち各種成分を加熱溶解した溶液を適当な容器に分注し、次いで冷却することにより調製することができる。一般のゼリー菓子においては果肉や小豆等が内部に散在している製品が存在するも、その均一性は左程厳密に要求されないが、本発明が対象とする医薬品であるポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤においては、有効成分であるポリスチレンスルホン酸塩の含有量を厳密に保証する必要がある。

従来のゲル状製剤における調製法の場合には、既述のように、分注工程においてポリスチレンスルホン酸塩が沈降し易いために、各容器に所定量のポリスチレンスルホン酸塩が存在するように溶液を分注することが極めて困難乃至不可能であった。



この課題を解決するために本発明者等は鋭意検討を重ねた結果、ゲル化前の品温 50℃ における粘度をポリスチレンスルホン酸塩の平均粒子径が 25  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 20 - 35  $\mu\text{m}$ ) の場合には 50cP 以上、平均粒子径が 50  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 40 - 60  $\mu\text{m}$ ) の場合には 100cP 以上、平均粒子径が 75  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 70 - 80  $\mu\text{m}$ ) の場合には 300cP 以上、平均粒子径が 100  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 90 - 120  $\mu\text{m}$ ) の場合には 1000cP 以上を目安に調整して各容器に分注すれば、ポリスチレンスルホン酸塩粒子が沈降せず (後記の試験例 1 参照)、当該塩を規定量において且つ均斉分散状態で含有しているゲル状製剤が得られ、然も当該製剤の摂取時におけるザラツキ感が大幅に軽減されることを見出したのである。

従って、例えば粒度分布が 5 - 50  $\mu\text{m}$  のポリスチレンスルホン酸塩を用いてゲル状製剤を調製する場合には、ゲル化前の粘度を 100cP 以上に調整することにより所望の製剤が得られる。同様に、粒度分布が 5 - X  $\mu\text{m}$  の場合には、粒子径 X  $\mu\text{m}$  の粒子が沈降しない粘度を添付図面の第 2 図から読み取って調整すれば、所望の製剤が得られることになる。

尚、既述の粘度 50cP は下限値ではなく、例えば 5 - 10  $\mu\text{m}$  の粒子が大半を占めている場合には更に低い値になり、又例えば粒度分布幅が 20 - 35  $\mu\text{m}$  の粒子に少量の大径粒子 (例えば 100  $\mu\text{m}$ ) を配合し、ゲル化前の粘度を 50cP 程度に調整する等の方策を講じることもできる。

本発明によるゲル状製剤においては、ポリスチレンスルホン酸塩によるザラツキに伴う不快感乃至違和感が殆どないために投与が容易であり、更に水分調整剤の配合により製剤中の水分量が低減せしめられているので、腎不全患者に禁忌とされる水分を必要以上に摂取する必要がなく、患者の水分摂取管理も厳密に行うことができる。

図面の簡単な説明

第 1 図は粒度分布幅が異なるポリスチレンスルホン酸塩を使用してゲル状製剤を調製し、ゲル化前の溶液の粘度とポリスチレンスルホン酸塩粒子の粒子径と該ポリスチレンスルホン酸塩粒子の垂直方向分布との関係を示すグラフであり、第 2 図は各粒子径のポリスチレンスルホン酸塩をゲル状製剤中に均斉分散させ得る、粒子径とゲル化前の溶液の粘度との関係を示すグラフである。

### 発明を実施する最良の形態

次に、試験例、製造例、対照製造例により本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

#### 10 試験例 1 (ポリスチレンスルホン酸の粒度とゲル状製剤中での分散性)

ポリスチレンスルホン酸カルシウム 5g

平均粒子径 24.1  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 20 - 35  $\mu\text{m}$ )、

平均粒子径 46.0  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 40 - 60  $\mu\text{m}$ )、

平均粒子径 73.4  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 70 - 80  $\mu\text{m}$ ) 又は

15 平均粒子径 103  $\mu\text{m}$  (粒度分布幅 : 90 - 120  $\mu\text{m}$ )、

寒天 1g

精製水 42ml

赤ワイン 20ml

D-ソルビトール 38g

20 カルボキシメチルセルロース-Na (CMC-Na) 適量

ゲル化剤としての寒天を精製水に加熱溶解した後に赤ワインを添加し、更に増粘剤としてカルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) を分散させた D-ソルビトールを添加して混合した。次いで得られた溶液を濾過し、50℃ に冷却した後、後にポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態になり、次いで円筒状容器に分注し、冷蔵庫で冷却してゲル化させた。

調製されたゲル状製剤サンプルを容器から取り出し、輪切りして 5 等分することにより被検体（最上部検体 I - 最下部検体 V、各被検体の厚み：約 1cm）とした。これらの被検体を各々別々に加熱溶解した。得られたゾルをガラスフィルター（G4）により濾過し、フィルター上の残留物（ポリスチレンスルホン酸塩）を熱湯約 100ml で洗浄し、80℃ で 5 時間減圧乾燥した後にポリスチレンスルホン酸塩の重量を測定した。

尚、ゲル状製剤サンプル調製用溶液の粘度調整はカルボキシメチルセルロースの配合量を変ずることにより行った。

結果は第 1 図に示される通りであった。この図から明らかなように、粒子径に応じて粘度を調整（粒子径が大きい場合には粘度を増加）することによってポリスチレンスルホン酸塩の垂直方向含有量比（V/I）は小さくなり、ポリスチレンスルホン酸塩を製剤中で均斉に分散させ得ることが判明した。又、品温 50℃ における分注時の溶液の粘度であって、各粒子径におけるポリスチレンスルホン酸塩をゲル化製剤中に均斉に分散させることが可能な粘度、即ち製剤各部分（I - V）におけるポリスチレンスルホン酸塩の含有量が 90 - 110% の範囲内になる粘度、例えば本試験例においてはポリスチレンスルホン酸塩を 5g 使用して円柱状ゲル状製剤が調製され、これを 5 等分して被検体 I - V となされているので、均斉分散状態であれば各被検体のポリスチレンスルホン酸塩含有量はそれぞれ 1g となる筈であるが、10% の許容量を見込んで 0.9 - 1.1g の範囲内の量になる粘度を求めた処、第 2 図に示される曲線から上方の部分になることが判明した。

#### 製造例 1

ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
(粒度分布：5 - 100 $\mu$ m)	
寒天	1g
精製水	42ml

赤ワイン	20ml
D-ソルビトール	38g
カルボキシメチルセルロース-Na (CMC-Na)	0.29g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、ゲル化剤として寒天を精製水に加熱溶解した後に赤ワインを添加し、更に増粘剤としてカルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) を分散させた D-ソルビトールを添加して混合した。次いで得られた溶液を濾過し、50℃ に冷却した後にポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し均一に混合して容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。

尚、50℃ における溶液の粘度は 1013cP に調整された (この粘度調整はポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加した後に行われるのであり、これについては以下の各製造例においても同様である)。

#### 製造例 2

ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
(粒度分布 : 5 - 75 $\mu$ m)	
寒天	1g
精製水	42ml
赤ワイン	20ml
D-ソルビトール	38g
カルボキシメチルセルロース-Na (CMC-Na)	0.15g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 302cP に調整された。

#### 製造例 3

ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	

	寒天	1g
	精製水	42ml
	赤ワイン	20ml
	D-ソルビトール	38g
5	カルボキシメチルセルロース-Na (CMC-Na)	0.04g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 111cP に調整された。

#### 製造例 4

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
10	(粒度分布 : 5 - 25 $\mu\text{m}$ )	
	寒天	1g
	精製水	42ml
	赤ワイン	20ml
	D-ソルビトール	38g

15 上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 54cP に調整された。

#### 製造例 5

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu\text{m}$ )	
20	寒天	0.5g
	精製水	21ml
	赤ワイン	10ml
	D-ソルビトール	19g
	キサントガム	0.0125g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状

製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は 105cP に調整された。

#### 製造例 6

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
5	寒天	0.25g
	精製水	10ml
	赤ワイン	5ml
	D-ソルビトール	9.5g
	キサンタンガム	0.0063g
10	上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は 335cP に調整された。	

#### 製造例 7

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
15	寒天	1g
	精製水	30ml
	コーヒーエキス	適量
	D-ソルビトール	50g
	プロピレングリコール	20g
20	キサンタンガム	0.16g
	上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、ゲル化剤としての寒天を精製水に加熱溶解した後にプロピレングリコールを添加し、更に増粘成分としてキサンタンガムを分散させた D-ソルビトールを添加し、攪拌混合した。得られた溶液を濾過し、コーヒーエキスを濾液に添加して 50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合	

し均一状態になして容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。

尚、50℃ における溶液の粘度は 4200cP に調整された。

#### 製造例 8

5	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	寒天	1g
	精製水	20ml
	コーヒーエキス	適量
10	グリセリン	80g
	キサンタンガム	0.16g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、ゲル化剤としての寒天を精製水に加熱溶解した後にグリセリンを添加し、更に増粘成分としてキサンタンガムを分散させた D-ソルビトールを添加し、攪拌混合した。得られた溶液を濾過し、コーヒーエキスを添加して 50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合し均一状態になして容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 1675cP に調整された。

#### 製造例 9

20	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	寒天	0.5g
	精製水	15ml
	コーヒーエキス	適量
	D-ソルビトール	35g
	ソルビン酸ナトリウム	0.05g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は 1075cP に調整された。

製造例 10

5	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	寒天	0.35g
	精製水	20ml
	赤ワイン	10ml
10	粉末還元麦芽糖水飴	20g
	ソルビン酸ナトリウム	0.05g
	キサントガム	0.08g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は 500cP に調整された。

製造例 11

15	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	寒天	0.5g
	精製水	15ml
	赤ワイン	10ml
20	白糖	25g
	キサントガム	0.08g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は 1400cP に調整された。

製造例 12

ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	5g
------------------	----



(粒度分布 : 5 - 50  $\mu$ m)

5	寒天	0.35g
	精製水	20ml
	赤ワイン	10ml
	粉末還元麦芽糖水飴	20g
	ソルビン酸ナトリウム	0.05g
	キサントガム	0.08g

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 500cP に調整された。

10 製造例 13 (製造例 3 に相当するゲル状製剤の連続製造)

ポリスチレンスルホン酸カルシウム 250g

(粒度分布 : 5 - 50  $\mu$ m)

15	寒天	50g
	精製水	2100ml
	赤ワイン	1000ml
	D-ソルビトール	1900g
	カルボキシメチルセルロース-Na ((CMC-Na)	2g

20 上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を連続製造した。即ち、ゲル化剤としての寒天を精製水に加熱溶解した後に赤ワインを添加し、更に増粘成分としてカルボキシメチルセルロースナトリウムを分散させた D-ソルビトールを添加して攪拌混合した。得られた溶液を濾過し、50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加してプロペラ攪拌機で混合して均一状態にした。更に、プロペラ攪拌機で攪拌しながら一定量ずつ分注機を用いて容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望の製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 110cP に調整された。

製造例 14 (プリン状製剤)

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	牛乳	40ml
5	ゼラチン	4g
	精製水	12ml
	D-ソルビトール	40g
	オレンジフレーバー	1 滴
	加工澱粉	0.5g
10	キサントガム	0.05g
	グアーガム	0.45g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、ゲル化剤としてのゼラチンを精製水に膨潤させ、牛乳及び D-ソルビトールを添加し、加温して溶解させた。この液にオレンジフレーバー、加工澱粉、キサントガム及びグアーガムを添加して混合し、得られた溶液を 50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態にした後に容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のプリン状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 155cP に調整された。

## 【 0 0 2 5 】

20 製造例 15 (ゼリー状製剤 : カラギーナン・ゼリー)

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	カラギーナン	0.2g
	ローカストビーンガム	0.17g
	磷酸二水素ナトリウム	0.045g

	乳酸カルシウム	0.015g
	D-ソルビトール	15g
	クエン酸	0.04g
	クエン酸ナトリウム	0.015g
5	精製水	35ml
	オレンジフレーバー	0.6g
	キサントガム	0.08g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ちカラギーナン、ローカストビーンガム、燐酸二水素ナトリウム及び  
 10 乳酸カルシウムを D-ソルビトールに分散し、精製水を添加し 80℃ に加温して溶解させた。該溶液にオレンジフレーバー、クエン酸、クエン酸ナトリウム及びキサントガムを添加して攪拌し、得られた溶液を 50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを加え混合して均一状態にした後に容器に分注し、  
 15 冷蔵庫で冷却して所望のゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 1050cP に調整された。

製造例 16 (ゼリー状製剤 : マンナン・ゼリー)

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	グルコマンナン	0.25g
20	カラギーナン	0.35g
	クエン酸	0.16g
	D-ソルビトール	34.8g
	精製水	50ml
	オレンジ果汁	8g
	オレンジフレーバー	1 滴

キサンタンガム

0.08g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、グルコマンナン及びカラギーナンを精製水により膨潤させ、85℃に加温して溶解させた。この液に D-ソルビトール、クエン酸及びキサンタンガムを添加して溶かし、得られた溶液を 50℃ に冷却した後、オレンジフレーバー、オレンジ果汁及びポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態にした後に容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゼリー状製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は 120cP に調整された。

製造例 17 (ゲミ・ゼリー状製剤)

10	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	D-ソルビトール	25g
	水飴	37g
	ゼラチン	9g
15	クエン酸	0.4g
	精製水	24ml
	パプリカ色素	0.07g
	野菜色素	0.02g
	ホワイトピーチオイル	0.2g
20	ピーチ 1/5 濃縮果汁	2.0g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、ゲル化剤としてのゼラチンを精製水 23ml に添加して 60℃ で溶解させた。一方、クエン酸を精製水 1ml に添加し 60℃ に加温した。次に D-ソルビトール及び水飴を添加して 115℃ になるまで加熱し、予め調製した上記のゼラチン溶液及びクエン酸溶液並びに色素、香料及び果汁を添加して混合した。得

られた溶液を 50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態になした後に容器に分注し、乾燥させることにより所望のグミ・ゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 510cP に調整された。

製造例 18 (半固形状製剤)

5	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	D-ソルビトール	5g
	蜂蜜	5g
	加工澱粉	2.25g
10	デキストリン	0.75g
	精製水	45ml

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、水に D-ソルビトール及び蜂蜜を添加し加熱して溶解させた。次に加工澱粉及びデキストリンを添加して溶解し、得られた溶液を 50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態になした後に容器に分注し、冷蔵庫で冷却することにより所望の半固形状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 900cP に調整された。

製造例 19 (ババロア状製剤)

20	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	牛乳	35ml
	生クリーム	15g
	卵黄	10g
	ゼラチン	1.5g
	D-ソルビトール	15g

	精製水	4.5ml
	バニラエッセンス	適量
	加工澱粉	0.33g
	キサンタンガム	0.033g
5	グアーガム	0.297g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、牛乳及び 1/3 量 (5g) の D-ソルビトールにバニラエッセンスを添加し加熱して溶解させた。別の容器に卵黄、残余の D-ソルビトール及び精製水に膨潤させたゼラチンを添加して混合し、前記の加熱した牛乳を少量ずつ添加して十分に攪拌し、更に加工澱粉、キサンタンガム及びグアーガムを添加し、とろみが生じるまで加熱した。得られた溶液を濾過し、50℃ に冷却した後、ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態にした。更に 7 分立てにした生クリームを添加し十分に攪拌した後に容器に分注し、冷蔵庫で冷却することにより、所望のババロワ状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 180cP に調整された。

#### 製造例 20

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	粉末還元麦芽糖水飴	2g
20	寒天	0.07g
	カラギーナン	0.03g
	ゼラチン	0.1 g
	ペクチン	0.02 g
	クエン酸ナトリウム	0.28 g
	精製水	17.5ml

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、クエン酸ナトリウム、寒天及びカラギーナンを精製水に加熱溶解した後、液温を 70℃ 以上に保ちゼラチン及びペクチンを添加して溶解した。更に粉末還元麦芽糖水飴を添加して溶解した後、50℃ に冷却しポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態にした。得られた溶液を容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 1000cP に調整された。

#### 製造例 21

10	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
	D-ソルビトール	5g
	寒天	0.14g
	カラギーナン	0.07g
	ゼラチン	0.33g
15	ペクチン	0.16g
	クエン酸緩衝液 (pH 6.3)	14.3ml

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、寒天及びカラギーナンを pH 6.3 のクエン酸緩衝液に加熱溶解した後、液温を 70℃ 以上に保ちゼラチン及びペクチンを添加して溶解した。更に D-ソルビトールを添加して溶解した後、50℃ に冷却しポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態にした。得られた溶液を容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 25000cP に調整された。

#### 製造例 22

ポリスチレンスルホン酸カルシウム 5g

(粒度分布 : 5 - 50  $\mu$ m)

	粉末還元麦芽糖水飴	5g
	寒天	0.14g
	ペクチン	0.11g
5	クエン酸緩衝液 (pH 6.3)	14.75ml

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、寒天を pH 6.3 のクエン酸緩衝液に加熱溶解した後、液温を 70℃ 以上に保ちペクチンを添加して溶解した。更に粉末還元麦芽糖水飴を添加して溶解した後、50℃ に冷却しポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態になった。得られた溶液を容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 1625cP に調整された。

#### 製造例 23

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m)	
15	粉末還元麦芽糖水飴	5g
	寒天	0.07g
	ゼラチン	0.492g
	クエン酸緩衝液 (pH 6.3)	14.438ml

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、寒天を pH 6.3 のクエン酸緩衝液に加熱溶解した後、液温を 70℃ 以上に保ちゼラチンを添加して溶解した。更に粉末還元麦芽糖水飴を添加して溶解した後、50℃ に冷却しポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態になった。得られた溶液を容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 105cP に調整された。

#### 製造例 24



- |   |                         |        |
|---|-------------------------|--------|
|   | ポリスチレンスルホン酸カルシウム        | 5g     |
|   | (粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m) |        |
|   | D-ソルビトール                | 8g     |
|   | 水飴                      | 4g     |
| 5 | ペクチン                    | 0.568g |
|   | 粉糖                      | 0.84g  |
|   | 精製水                     | 9ml    |
|   | 50% クエン酸溶液              | 0.24ml |
|   | 香料                      | 適量     |
- 10 上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゲル状製剤を調製した。即ち、ペクチンを分散させた粉糖を精製水に加熱溶解した後、液温を90℃以上に保ち水飴及びD-ソルビトールを添加して溶解した。更にポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加して均一に混合した後、充てん直前に香料及び
- 15 50% クエン酸溶液を添加して混合した。得られた溶液を50℃以上で容器に分注し、冷蔵庫で冷却して所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃における溶液の粘度は4760cPに調整された。

製造例 25

- ポリスチレンスルホン酸カルシウム
- |    |                           |       |
|----|---------------------------|-------|
|    | 粒度分布 : 5 - 50 $\mu$ m     | 4.75g |
| 20 | 粒度分布 : 90 - 100 $\mu$ m   | 0.25g |
|    | 寒天                        | 1g    |
|    | 精製水                       | 42ml  |
|    | 赤ワイン                      | 20ml  |
|    | D-ソルビトール                  | 38g   |
|    | カルボキシメチルセルロース-Na (CMC-Na) | 0.04g |

上記の諸成分を用いて製造例 1 と同様の操作を行うことにより、所望のゲル状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 110cP に調整された。

対照製造例 1 {文献 [「薬理と治療」Vol. 21, No. 6, p. 2017 (1993)] による  
処方製剤}

5	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 200 $\mu\text{m}$ の市販粉末製剤)	
	寒天	1g
	精製水	80ml
	赤ワイン	20ml
10	白糖	10g

を用い且つ該文献に記載されている方法に従い、ポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゼリー製剤を調製した。即ち、ゲル化剤としての寒天を精製水に加熱溶解し、白糖及び赤ワインを添加した。得られた溶液を濾過し、50℃ に冷却した後、  
15 ポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加し混合して均一状態になし、容器に流し込み冷蔵庫で冷却することにより、ゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 35cP であった。

対照製造例 2 (対照製造例 1 によるゼリー状製剤のゼリー容量を 1/2 に設定  
したポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゼリー製剤)

20	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 200 $\mu\text{m}$ の市販粉末製剤)	
	寒天	0.5g
	精製水	40ml
	赤ワイン	10ml
	白糖	5g

上記の諸成分を用いて対照製造例 1 と同様の操作を行い、ゼリー状製剤を得

た。尚、50℃ における溶液の粘度は 35cP であった。

対照製造例 3

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 100 $\mu\text{m}$ )	
5	寒天	1g
	精製水	80ml
	赤ワイン	20ml

上記の諸成分を用いて対照製造例 1 と同様の操作操作を行うことにより、ゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 10cP であった。

10 対照製造例 4

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 75 $\mu\text{m}$ )	
	寒天	1g
	精製水	80ml
15	赤ワイン	20ml

上記の諸成分を用いて対照製造例 1 と同様の操作を行うことにより、ゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 10cP であった。

対照製造例 5

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 50 $\mu\text{m}$ )	
20	寒天	1g
	精製水	80ml
	赤ワイン	20ml

上記の諸成分を用いて対照製造例 1 と同様の操作を行うことにより、ゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 10cP であった。

対照製造例 6

	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	5g
	(粒度分布 : 5 - 25 $\mu\text{m}$ )	
	寒天	1g
5	精製水	80ml
	赤ワイン	20ml

上記の諸成分を用いて対照製造例 1 と同様の操作を行うことにより、ゼリー状製剤を得た。尚、50℃ における溶液の粘度は 10cP であった。

対照製造例 7 (対照製造例 1 によるゼリー状製剤の連続製造)

10	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	250g
	(粒度分布 : 5 - 200 $\mu\text{m}$ )	
	寒天	50g
	精製水	4000ml
	赤ワイン	1000ml
15	白糖	500g

上記の諸成分を用いてポリスチレンスルホン酸カルシウム含有ゼリー製剤を連続調製した。即ち、ゲル化剤としての寒天を精製水に加熱溶解させ、白糖及び赤ワインを添加した。得られた溶液を濾過し、50℃ に冷却した後にポリスチレンスルホン酸カルシウムを添加しプロペラ攪拌機で混合して均一状態にした。更に、  
20 プロペラ攪拌機で攪拌しながら分注機を用いて一定量ずつ容器に分注した後、冷蔵庫で冷却することにより、ゼリー状製剤を得た。

試験例 2 (官能試験)

5 人のパネラーにより、製造例 1、2、3、4 及び 25 並びに対照製造例 1 により得られたゲル乃至ゼリー状製剤を対象として、ポリスチレンスルホン酸塩の粒子寸法及び分散性が服用感乃至食感(ザラツキ感)に及ぼす影響を調べた。尚、

これらの製造例及び対照製造例におけるポリスチレンスルホン酸塩の粒子寸法と 50℃ における溶液の粘度を参考までに改めて纏めれば、下記の表 1 に示される通りである。

表 1

被 験 製 剤	ポリスチレンスルホン 酸塩の粒子径 (μm)	50℃ における溶液 の粘度 (cP)
製造例 1	5 - 100 (制御)	1000 以上 (1013)
製造例 2	5 - 75 (同上)	300 以上 (302)
製造例 3	5 - 50 (同上)	100 以上 (111)
製造例 4	5 - 25 (同上)	50 以上 (54)
製造例 2 5	5 - 50 (同上) : 95% 90 - 100 (同上) : 5%	100 以上 (110)
対照製造例 1	5 - 200 (市販品、無制御)	35 (但し、無調整)

結果は下記の表 2 に示されている通りであった。この表から明らかなように、本発明によるゲル状製剤は摂取時に従来のゲル状製剤と比較してポリスチレンスルホン酸塩に起因する異物感がなく、ザラツキ感も大幅に少ないことが認められる。

表 2

被 験 製 剤	パネラー 及び その 評 価				

5

	1	2	3	4	5
製造例 1	+	±	±	±	+
製造例 2	±	±	±	—	±
製造例 3	—	—	±	—	±
製造例 4	—	—	±	—	—
製造例 2 5	—	±	±	—	±
対照製造例 1	++	++	++	++	++

10

— : ザラツキを感じない

± : 僅かにザラツキを感じる

+ : ザラツキを感じる

++ : 異物感を感じる

15

+++ : 顕著な異物感を感じる

試験例 3 (服用感に及ぼすゼリー容量の影響)

5 人のパネラーにより製造例 3、5 及び 6 並びに対照製造例 1 及び 2 により得られたゲル状製剤を対象として、ゼリー容量が服用感に及ぼす影響を調べた。尚、これらの製造例及び対照製造例におけるポリスチレンスルホン酸塩の粒子寸法と 50℃ における溶液の粘度を参考までに改めて纏めれば、下記の表 3 に示される通りである。

20

表 3

	ポリスチレンスルホン 酸塩の粒子径 (μm)	50℃ における溶 液の粘度 (cP)	ゼリーの容量 (相対値)
--	---------------------------	------------------------	-----------------

5

製造例 3	5 - 50 (制御)	100 以上 (111)	1
製造例 5	5 - 50 (同上)	100 以上 (105)	1 / 2
製造例 6	5 - 50 (同上)	100 以上 (335)	1 / 4
対照製造例 1	5 - 200 (市販品、無 制御)	35 (無調整)	1
対照製造例 2		35 (無調整)	1 / 2

10

結果は下記の表 4 に示されている通りであった。この表から明らかなように、  
対照製造例による従来のゲル状製剤においてはゼリー容量を少なく設定すると摂  
取時に顕著な異物感を生じるが、本発明によるゲル状製剤の場合にはゼリー容量  
を少なく設定しても従来のゲル状製剤と比較して異物感はなく、ザラツキ感も明  
らかに少なかった。

表 4

15

20

被験製剤	パネラー 及び その 評 価				
	1	2	3	4	5
製造例 3	—	—	±	—	±
製造例 5	±	—	±	±	±
製造例 6	±	±	±	±	+
対照製造例 1	++	++	++	++	++
対照製造例 2	+++	+++	+++	+++	+++

- : ザラツキを感じない  
 ± : 僅かにザラツキを感じる  
 + : ザラツキを感じる  
 ++ : 異物感を感じる  
 +++ : 顕著な異物感を感じる

5

## 【 0 0 4 4 】

試験例 4 (ゲル状製剤中におけるポリスチレンスルホン酸塩剤の分散性)

製造例 1、2、3、4 及び 25 並びに対照製造例 1、3、4、5 及び 6 につき、製  
 剤 中におけるポリスチレンスルホン酸塩の分散性を評価した。即ち、調製したゲ  
 ル状製剤 (円柱状) を約 1cm 間隔で輪切りにより 5 等分することにより上部か  
 ら被検体 I - 被検体 V とした。これらの被検体ゲルを各々別々に加熱溶解した。  
 得られたゾルをガラスフィルター (G4) で濾過し、フィルター上の残留物 (ポリ  
 スチレンスルホン酸塩) を熱湯約 100ml で洗浄し、80℃ で 5 時間減圧乾燥した  
 後にポリスチレンスルホン酸塩の重量を測定した。尚、上記の製造例及び対照製  
 造例におけるポリスチレンスルホン酸塩の粒子寸法と 50℃ における溶液の粘度  
 を参考までに改めて纏めれば、下記の表 5 に示される通りである。

10

15

表 5

20

被験製剤	ポリスチレンスルホン 酸塩の粒子径 (μm)	50℃ における溶液 の粘度 (cP)
製造例 1	5 - 100 (制御)	1013 に調整
製造例 2	5 - 75 (同上)	302 に調整
製造例 3	5 - 50 (同上)	111 に調整
製造例 4	5 - 25 (同上)	54 に調整



5	製造例 25	5 - 50 (同上) : 95%	110 に調整
		90 - 100 (同上) : 5%	
	対照製造例 1	5 - 200 (無制御)	35 (無調整)
	対照製造例 3	5 - 100 (制御)	10 (無調整)
	対照製造例 4	5 - 75 (同上)	10 (無調整)
	対照製造例 5	5 - 50 (同上)	10 (無調整)
	対照製造例 6	5 - 25 (同上)	10 (無調整)

10      結果は下記の表 6 に示されている通りであった。この表から明らかなように、  
 本発明によるゲル状製剤（円柱体）において、その上部に位置していた被検体 I  
 と最下部に位置していた被検体 V とにおけるポリスチレンスルホン酸塩含有量は  
 ほぼ同量であり、該塩がゲル状製剤中に均斉に分散していることが判明し、一方、  
 対照製造例により得られたゲル状製剤においては、両被検体 I 及び V 間におい  
 15      てポリスチレンスルホン酸塩含有量に有意な差が認められ、従って溶液が容器に  
 分注されてから凝固するまでの間に該塩粒子の沈降が生じていることが判明した。

表 6

20	被 験 製 剤	ゲル状製剤の各部位及び該部位における ポリスチレンスルホン酸塩の含有量 (%)				
		I	II	III	IV	V
	製造例 1	20.6	—	—	—	20.3
	製造例 2	18.0	—	—	—	18.3

5          10	製造例 3	19.2	—	—	—	20.6
	製造例 4	19.7	—	—	—	20.1
	製造例 25	19.0	—	—	—	20.8
	対照製造例 1	6.2	7.2	9.9	20.2	56.5
	対照製造例 3	7.5	—	—	—	37.9
	対照製造例 4	8.8	—	—	—	27.4
	対照製造例 5	6.1	—	—	—	28.1
	対照製造例 6	10.2	—	—	—	22.2

試験例 5（ゲル状製剤間におけるポリスチレンスルホン酸塩の含有量均一性）

製造例 13 及び対照例 7 により得られたゲル状製剤（ゼリー製剤）を対象として製剤個々におけるポリスチレンスルホン酸塩含有量を調べた。即ち、分注機を用いた連続製造によって得られたゲル状製剤を 10 個宛それぞれ無作為的に選出し、各々別々に加熱溶解させた。得られたゾルをガラスフィルター（G4）により濾過し、フィルター上の残留物（ポリスチレンスルホン酸塩）を熱湯約 100ml にて洗浄した後に 80℃ で 5 時間減圧乾燥し、次いでポリスチレンスルホン酸塩の重量を測定した。尚、上記の製造例及び対照製造例におけるポリスチレンスルホン酸塩の粒子寸法と 50℃ における溶液の粘度を参考までに改めて纏めれば、下記の表 7 に示される通りである。

表 7

被 験 製 剤	ポリスチレンスルホン酸 塩の粒子径（ $\mu\text{m}$ ）	50℃ における溶液 の粘度（cP）

製造例 13	5 - 50 (制御)	110 に調整
対照製造例 7	5 - 200 (無制御)	35 (無調整)

- 5 結果は後記の表 8 に示されている通りであった。先ず、ポリスチレンスルホン酸塩の平均含有量を調べた処、製造例 13 により得られた製剤は何れもほぼ規定量通りの含有量であったが、対照製造例 7 により得られた製剤においては、平均含有量が規定量より約 20% 低く、医薬品として許容できる規格のものでは
- 10 なかった。又、個々の製剤のポリスチレンスルホン酸塩の含有量については、本発明によるゼリー製剤は規定量からの乖離も殆どなく個々のバラツキが少ない医薬品として許容できるものであったが、対照製造例 7 のゼリー製剤においては可成りのバラツキが見られ、最大 15% 以上の偏差を示した。

表 8

15

被 験 製 剤	平均含有量 (%、n = 10)	最大偏差 (%)
製造例 13	98.8	4.0
対照製造例 7	79.8	20.4

20

#### 試験例 6 (ゲル状製剤の硬度及び水分量の測定)

製造例 7、8、9、10 及び 11 並びに対照製造例 1 により得られたゲル状製剤を対象として硬度を測定した。即ち、レオメーター (サン科学株式会社製) を用いてゲル状製剤を一定の速度で圧縮し、ゲルが破断され応力が大きく低下する点における荷重をゲル強度とした。又、ゲルを 80℃ で 24 時間乾燥させ、重量の

減少分を水分量として算出した。尚、各ゲル状製剤において水を置換するために用いた物質を改めて纏めて示せば、表 9 の通りである。

表 9

5	被 験 製 剤	水を置換するために用いた物質
	製造例 7	D-ソルビトール及びプロピレングリコール
	製造例 8	グリセリン
	製造例 9	D-ソルビトール
10	製造例 10	還元麦芽糖水飴
	製造例 11	蔗糖
	対照製造例 1	なし（水分調整せず）

15 結果は下記の表 10 に示されている通りであった。この表から明らかなように、対照である従来のゲル状製剤と比較して、本発明によるゲル状製剤の水分量は、糖アルコール等で置換することにより約 40% 以上低減されていることが判明した。尚、本発明によるゲル状製剤は何れも保形強度を保持しており、対照製造例によるゲル状製剤と比較して摂取時の服用感が良好であった。

20

表 10

被 験 製 剤	ゼリー硬度 (g/cm <sup>2</sup> )	水分量 (%)
製造例 7	5 7 1	2 8 . 9
製造例 8	4 5 1	1 8 . 5

5	製造例 9	7 2	2 5 . 7
	製造例 1 0	3 7 9	5 3 . 0
	製造例 1 1	7 2 5	4 4 . 1
	対照製造例 1	2 7 2	8 5 . 1

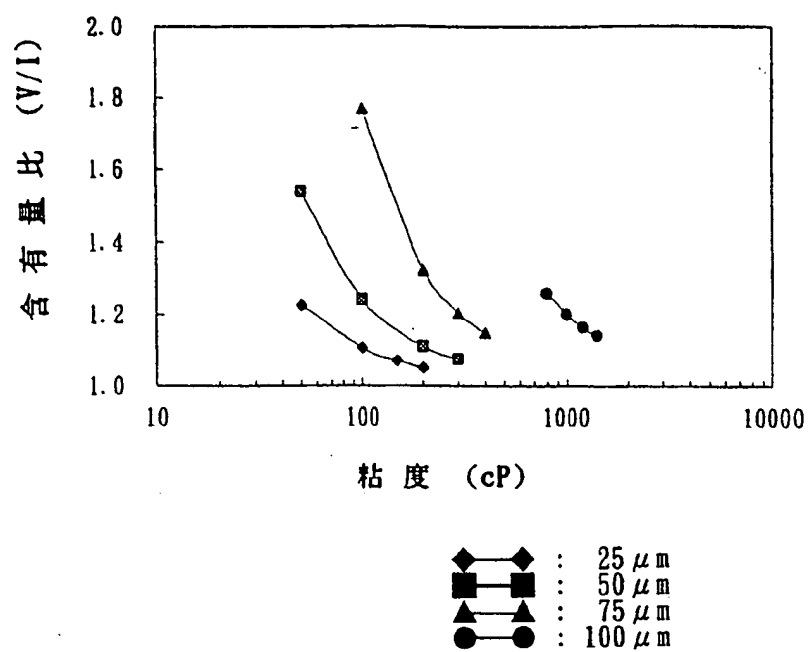
#### 産業上の利用可能性

本発明によるポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤は、服用乃至摂取に際  
 10 して、ポリスチレンスルホン酸塩に起因する口腔内不快感乃至違和感を伴わず、  
 従って高カリウム血症患者に関して医師の指示によるコンプライアンスの向上、  
 その結果としての薬効の安定な発現が期待できる。更に、本発明によるゲル状製  
 剤は個々の製剤における上記の有効成分量にバラツキが少なく、従って医薬品と  
 15 しての規格を満たし且つ水分含有量が低く、摂取に際して喫水が必要としないの  
 で、腎不全患者のように水分の摂取に厳しい制限を受けている場合にも水分管理  
 が容易となる。

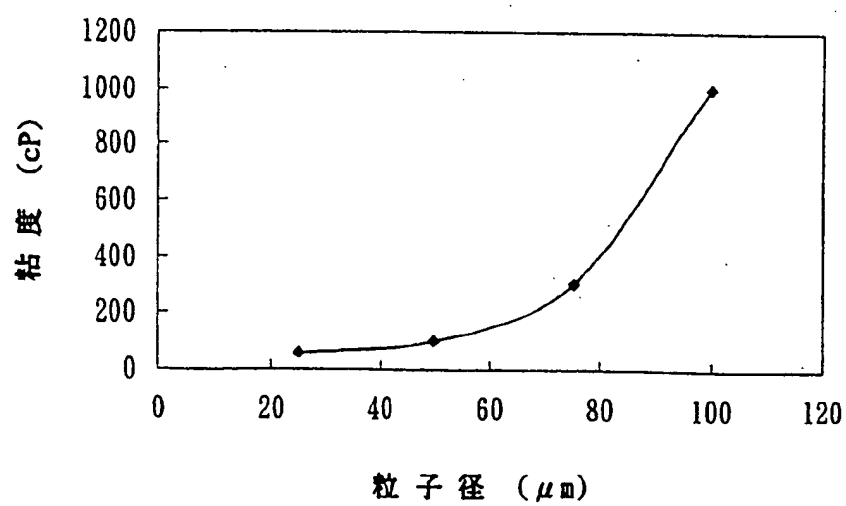
## 請 求 の 範 囲

1. ゲル化前の粘度が、配合されているポリスチレンスルホン酸塩の粒度分布  
に応じて調整されていることを特徴とする、ポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル  
5 状製剤。
2. グリセリン、プロピレングリコール、ポリ エチレングリコール類、糖類及  
び糖アルコール類から選択された少なくとも 1 種類の物質を水分含有量調整剤と  
して含有していることを特徴とする、請求の範囲第 1 項に記載のポリスチレンス  
ルホン酸塩含有ゲル状製剤。
- 10 3. ゲル化前であって 50℃ における粘度が ポリスチレンスルホン酸塩の粒子  
径が 5 - 25  $\mu\text{m}$  の場合には 50cP 以上に、5 - 50  $\mu\text{m}$  の場合には 100cP 以上に、  
5 - 75  $\mu\text{m}$  の場合には 300cP 以上に、又 5 - 100  $\mu\text{m}$  の場合には 1000cP 以上に  
調整されていることを特徴とする、請求の範囲第 1 又は 2 項に記載のポリスチ  
レンスルホン酸塩含有ゲル状製剤。
- 15 4. 高カリウム血症治療用であることを特徴とする、請求の範囲第 1 - 3 項の  
何れか 1 つに記載のポリスチレンスルホン酸塩含有ゲル状製剤。

第 1 図



第 2 図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03740

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/795, A61K47/10, A61K47/26, A61K9/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/795, A61K47/10, A61K47/26, A61K9/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	Sadako Toyoguchi et al., "Some idea on the method of administering kayexalate, an ameliorant for hyperkalemia (in Japanese)", Gateway to Medicine, Vol. 31, No. 3 (1991) pages 190 to 195, particularly refer to column IV4	1 - 4
Y	JP, 1-172324, A (Amer & Co.), July 7, 1989 (07. 07. 89), Particularly refer to Claims 13, 14; page 5 & EP, 320519, A	1 - 4
Y	JP, 5-262657, A (K.K. Miyarisan Seibutsu Igaku Kenkyusho), October 12, 1993 (12. 10. 93), Particularly refer to abstract; Par. Nos. (0003), (0006) (Family: none)	1 - 4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search December 10, 1997 (10. 12. 97)		Date of mailing of the international search report December 24, 1997 (24. 12. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/795, A61K47/10, A61K47/26, A61K9/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/795, A61K47/10, A61K47/26, A61K9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	豊口禎子ら、高カリウム血症改善剤ケイキサレートの投与方法の工夫、医薬の門、第31巻、第3号 (1991) 第190-195頁、特に、IV④欄参照	1-4
Y	JP, 1-172324, A (アマー、アンド、カンパニー) 7. 7月, 1989 (07. 07. 89) 特に、特許請求の範囲13、14、第5頁参照 & EP, 320519, A	1-4
Y	JP, 5-262657, A (株式会社ミヤリサン生物医学研究所) 12. 10月, 1993 (12. 10. 93) 特に、要約、[0003]、[0006] 段落参照 (ファミリーなし)	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 12. 97

国際調査報告の発送日

24. 12. 97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C 9551

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**